

## A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

<input type="checkbox"/>	<b>A.1. Zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Podmiot odpowiedzialny nie ulega zmianie			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Dokument z odpowiedniego rejestru, w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres			
<input type="checkbox"/>	<b>2.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>A.2. Zmiana nazwy produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
			<b>1</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>A.3. Zmiana nazwy substancji czynnej lub substancji pomocniczej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Substancja czynna lub substancja pomocnicza pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Dowód zatwierdzenia nazwy przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization (WHO)), zwaną dalej „WHO”, lub kopia wykazu nazw międzynarodowych (INN). W stosownych przypadkach – potwierdzenie, że nowa nazwa jest zgodna z Farmakopeą Europejską. Dla produktów leczniczych roślinnych należy przedstawić deklarację, że nazwa jest zgodna z „Wytycznymi dotyczącymi jakości produktów leczniczych roślinnych” (Notice for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products) oraz wytycznymi dotyczącymi substancji roślinnych i przetworów roślinnych w tradycyjnych produktach leczniczych roślinnych			
<input type="checkbox"/>	<b>2.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>A.4. Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy (w odpowiednich przypadkach wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej) lub posiadacza ASMF lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeżeli dane te są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera CEP, lub wytwórcy nowej substancji pomocniczej (jeżeli dane te są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Miejsce wytwarzania ani żadna z operacji związanych z wytwarzaniem nie ulegają zmianie			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu potwierdzającego zgodność warunków wytwarzania z wymaganiami GMP, zwanego dalej „certyfikatem GMP”), potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres 2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD) 3. W przypadku zmiany w nazwie posiadacza ASMF należy przedstawić podpisany oryginał upoważnienia do wglądu do ASMF (Letter of Access)			
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

<input type="checkbox"/>	<b>A.5. Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy lub importera produktu leczniczego (w tym wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii), lub miejsca wytwarzania (gdzie następuje kontrola serii):</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) czynności wytwórcze, za które odpowiedzialny jest wytwórca lub importer, obejmują zwolnienie serii</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) czynności wytwórcze, za które odpowiedzialny jest wytwórca lub importer, nie obejmują zwolnienia serii</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu GMP) potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres 2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>				

<input type="checkbox"/>	<b>A.6. Zmiana dotycząca kodu ATC</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Zmiana wynikająca z przyznania kodu ATC lub jego zmiany przez WHO			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Dowód zatwierdzenia kodu przez WHO lub kopia wykazu kodów ATC <b>2.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>A.7. Wykreślenie miejsc wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu leczniczego, miejsca pakowania produktu leczniczego, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (jeśli dane te są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Pozostaje przynajmniej jedno miejsce lub jeden wytwórca, którzy zostali uprzednio zatwierdzeni, spełniający te same funkcje, co wykreślone miejsce lub wykreślony wytwórca. W stosownych przypadkach co najmniej jeden wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii, który może potwierdzić badanie produktu przed zwolnieniem serii w państwie członkowskim, musi mieć siedzibę w państwie członkowskim <input type="checkbox"/> <b>2.</b> Wykreślenie nie jest wynikiem nieprawidłowości w procesie wytwarzania			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Wniosek o dokonanie zmiany wyraźnie wskazuje aktualnych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu czynności w procesie wytwarzania produktu leczniczego <input type="checkbox"/> <b>2.</b> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			
	<b>Uwaga do zmiany A.7:</b> Jeżeli właściwy organ zgłosił zamiar przeprowadzenia inspekcji w danym miejscu wytwarzania, należy niezwłocznie zgłosić wykreślenie tego miejsca			

<input type="checkbox"/>	<b>A.8. Zmiana daty kontroli sprawdzającej bądź też weryfikującej przestrzeganie zasad GMP przez wytwórcę substancji czynnej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
				<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Pisemne oświadczenie wytwórcy produktu leczniczego potwierdzające, że wytwórca substancji czynnej działa zgodnie z zasadami i wytycznymi GMP  <b>Uwaga do zmiany A.8:</b> Zmiana ta nie ma zastosowania, jeżeli informacje zostały przekazane właściwym organom w inny sposób (np. poprzez deklarację osoby wykwalifikowanej)			

## **B. ZMIANY JAKOŚCIOWE**

### **B.I. SUBSTANCJA CZYNNA**

#### **B.I.a. Wytwarzanie**

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.a.1. Zmiana wytwórcy materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana wytwórcy substancji czynnej (w tym również wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera CEP:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym, w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych, wobec dotychczasowego wytwórcy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej posiadającego ASMF			II
<input type="checkbox"/>	c) proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może mieć wpływ na właściwości substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń (jakościowych lub ilościowych) wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność			II
<input type="checkbox"/>	d) nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka przenoszenia czynników wywołujących TSE przez produkty lecznicze			II
<input type="checkbox"/>	e) zmiany w zakresie miejsc kontroli substancji czynnej – dodanie lub zastąpienie wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej	2, 4	1, 5	IA

<input type="checkbox"/>	<b>f) wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej nieposiadającego ASMF w sytuacji, gdy wymagane jest przedstawienie pełnej dokumentacji dotyczącej wytwarzania substancji czynnej</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>g) wprowadzenie alternatywnego miejsca sterylizacji substancji czynnej z wykorzystaniem metody zawartej w Farmakopei Europejskiej</b>		<b>1, 2, 4, 5, 8</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>h) wprowadzenie nowego miejsca mikronizacji substancji czynnej</b>	<b>2, 5</b>	<b>1, 4, 5, 6</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W odniesieniu do materiałów wyjściowych i odczynników specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej, ani metody badań żadnych materiałów nie ulegają zmianie. W odniesieniu do produktów pośrednich i substancji czynnych specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej, metody badań żadnych materiałów, proces wytwarzania (w tym wielkość serii) ani szczegóły drogi syntezy nie ulegają zmianie</li> <li>2. Substancja czynna nie jest substancją jałową</li> <li>3. W przypadku gdy w procesie wytwarzania stosuje się materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wytwórca nie korzysta z usług nowego wytwórcy, co do którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastej encefalopatii poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze” (Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products)</li> <li>4. Transfer metod analitycznych ze starego miejsca do nowego został zakończony z wynikiem pozytywnym</li> <li>5. Wielkość cząstek substancji czynnej nie zmienia się. Metoda badania wielkości cząstek substancji czynnej pozostaje bez zmian</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), jeżeli dotyczy</li> <li>2. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy), że droga syntezy (lub w przypadku produktów leczniczych roślinnych – metoda przygotowania, pochodzenie geograficzne, proces wytwarzania produktu leczniczego roślinnego), procedury kontroli jakości oraz specyfikacje substancji czynnej i materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (w odpowiednich przypadkach) są identyczne z już zatwierdzonymi</li> <li>3. CEP w zakresie TSE w odniesieniu do każdego nowego źródła materiału lub, w stosownych przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obciążonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastej encefalopatii poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze” (Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products). Niezbędne informacje powinny obejmować następujące elementy: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanki, z których pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie i uprzednie zatwierdzenie</li> <li>4. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) substancji czynnej pochodzącej od aktualnych i proponowanych wytwórców lub miejsc wytwarzania</li> <li>5. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu ich czynności w procesie wytwarzania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	6. Deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego wytwórcy wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego zatwierdzonego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, zawierające stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi GMP dla materiałów wyjściowych. Pojedyncza deklaracja dopuszczalna jest w pewnych sytuacjach, zgodnie z uwagą do zmiany numer B.II.b.1
<input type="checkbox"/>	7. Zobowiązanie wytwórcy substancji czynnej do informowania podmiotu odpowiedzialnego o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, specyfikacjach i procedurach badania substancji czynnej, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	8. Należy udokumentować, że proponowany wytwórca posiada stosowne zezwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu, poprzez przedstawienie:
<input type="checkbox"/>	1) w przypadku miejsca wytwarzania w państwie członkowskim – kopii aktualnego zezwolenia na wytwarzanie; wystarczy odniesienie do europejskiej bazy dotyczącej zezwoleń na wytwarzanie i zezwoleń na import produktów leczniczych oraz certyfikatów GMP, zwanej dalej „EudraGMP”, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	2) w przypadku miejsca wytwarzania poza państwem członkowskim, w państwie, z którym Unia Europejska, zwana dalej „UE”, zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu GMP – certyfikatu GMP wydanego w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ
<input type="checkbox"/>	3) w przypadku miejsca poza państwem członkowskim, w państwie, w którym nie obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu – certyfikatu GMP wydanego w ciągu ostatnich 3 lat przez inspekcję jednego z państw członkowskich. Wystarczy odniesienie do EudraGMP, jeżeli dotyczy

<input type="checkbox"/>	B.I.a.2. Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3	IA
<input type="checkbox"/>	b) istotna zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która może mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	c) zmiana dotyczy produktu leczniczego roślinnego i odnosi się do zmiany pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji			II
<input type="checkbox"/>	d) niewielka zmiana w części zamkniętej ASMF		1, 2, 3, 4	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Nie występuje niekorzystna zmiana profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych substancji czynnej			
<input type="checkbox"/>	2. Droga syntezy pozostaje bez zmian, tzn. produkty pośrednie pozostają bez zmian, a w procesie syntezy nie używa się nowych odczynników, katalizatorów ani rozpuszczalników. W przypadku produktów leczniczych roślinnych pochodzenie geograficzne, produkcja substancji roślinnej i droga wytwarzania pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	3. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	4. Zmiana została wyczerpująco opisana w części otwartej ASMF, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	5. Zmiana nie dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania ani produkcji produktu leczniczego roślinnego			
<input type="checkbox"/>	6. Zmiana nie dotyczy części zamkniętej ASMF			

<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części dokumentacji (przedstawione w formacie CTD) oraz zatwierdzonego ASMF (jeżeli dotyczy) oraz bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu wytwarzania
<input type="checkbox"/>	2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) wytworzonych zgodnie z aktualnie zatwierdzonym i proponowanym procesem
<input type="checkbox"/>	3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej
<input type="checkbox"/>	4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy), że nie nastąpiła zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych ani ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych oraz że droga syntezy, specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian
	<b>Uwaga:</b> Zmiana numer B.I.a.2.b dotycząca syntetycznych substancji czynnych odnosi się do zasadniczych zmian w drodze syntezy lub warunkach wytwarzania, mogących mieć wpływ na zmiany ważnych cech jakościowych substancji czynnej, takich jak jakościowy lub ilościowy profil zanieczyszczeń wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.a.3. Zmiana wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego używanego w procesie wytwarzania substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10-krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 5, 6, 7	1, 2, 5	IA
<input type="checkbox"/>	b) zmniejszenie wielkości serii maksymalnie 10-krotnie	1, 2, 3, 4	1, 2, 5	IA
<input type="checkbox"/>	c) zwiększenie wielkości serii ponad 10-krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii		1, 2, 3, 4	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Wszelkie zmiany w procesie wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości			
<input type="checkbox"/>	2. Dostępne są wyniki badań analitycznych dla co najmniej dwóch serii proponowanej wielkości zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami			
<input type="checkbox"/>	3. Zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu			
<input type="checkbox"/>	4. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub zdarzenia dotyczącego trwałości			
<input type="checkbox"/>	5. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	6. Substancja czynna nie jest substancją jałową			
<input type="checkbox"/>	7. Aktualnie obowiązująca wielkość serii nie została zatwierdzona trybem zmiany typu IA			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			
<input type="checkbox"/>	2. Numery badanych serii o proponowanej wielkości serii			
<input type="checkbox"/>	3. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) z badania minimum jednej serii produkcyjnej substancji czynnej lub produktu pośredniego (jeżeli dotyczy), wytwarzanych w aktualnie zatwierdzonej i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z proponowanym sposobem postępowania)			

<input type="checkbox"/>	4. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej i produktu pośredniego, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	5. Deklaracja odpowiednio podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF, że zmiany w procesie wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia serii (np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości) oraz że zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu, nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania ani dotyczącego trwałości i że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.a.4. Zmiany dotyczące badań lub limitów wewnątrzprocesowych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) dodanie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
<input type="checkbox"/>	d) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
<input type="checkbox"/>	f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w trakcie procedury dopuszczania do obrotu produktu leczniczego lub zmiany typu II)			
<input type="checkbox"/>	2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu dla zanieczyszczeń			
<input type="checkbox"/>	3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach			
<input type="checkbox"/>	4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie			
<input type="checkbox"/>	5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób			
<input type="checkbox"/>	6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych ani immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)			
<input type="checkbox"/>	7. Nie dotyczy parametrów krytycznych, takich jak: oznaczenie zawartości, zanieczyszczenia (pod warunkiem, że dany rozpuszczalnik nie jest stosowany w procesie wytwarzania substancji czynnej), fizyczne parametry krytyczne, np. wielkość cząstek, badanie tożsamości, zawartość wody, gęstość nasypowa, gęstość po ubiciu, jakikolwiek parametr badany nierutynowo			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			
<input type="checkbox"/>	2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań lub limitów wewnątrzprocesowych			



<input type="checkbox"/>	3. Szczegóły każdej nowej niefarmakopealnej metody analitycznej i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych substancji czynnej dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji
<input type="checkbox"/>	5. Uzasadnienie lub ocena ryzyka dokonane przez podmiot odpowiedzialny lub posiadacza ASMF wykazujące, że parametr jest nieistotny
<input type="checkbox"/>	6. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy) dotyczące nowych badań i limitów wewnętrznych procesowych

#### B.I.b. Kontrola substancji czynnej

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.b.1. Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynników używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów w specyfikacji do produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
<input type="checkbox"/>	d) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	f) zmiana limitów w specyfikacji poza zaakceptowany zakres			II
<input type="checkbox"/>	g) rozszerzenie zatwierdzonych limitów w specyfikacji dla materiałów wyjściowych lub produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	h) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji wraz z odpowiednią metodą badania ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<input type="checkbox"/>	i) zmiana specyfikacji w celu dostosowania wymagań do monografii farmakopei kraju trzeciego lub farmakopei nieoficjalnej w przypadku, gdy monografia Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego nie zawiera wymagań dla substancji czynnej		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w trakcie procedury dopuszczania do obrotu produktu leczniczego lub zmiany typu II)</li> <li>2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń</li> <li>3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach</li> <li>4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych ani immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego. W przypadku substancji czynnej, inaczej niż w przypadku pozostałości rozpuszczalników, które muszą być kontrolowane zgodnie z limitami określonymi w wytycznych ICH, każda nowa kontrola zanieczyszczeń musi być zgodna z Farmakopeą Europejską lub farmakopeą narodową państwa członkowskiego</li> <li>8. Nie dotyczy parametrów krytycznych, takich jak: oznaczenie zawartości, zanieczyszczenia (pod warunkiem, że dany rozpuszczalnik nie jest stosowany w procesie wytwarzania substancji czynnej), fizyczne parametry krytyczne, np. wielkość cząstek, badanie tożsamości, zawartość wody, gęstość nasypowa, gęstość po ubiciu, jakikolwiek parametr badany nierutynowo</li> </ol>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD)</li> <li>2. Tabela porównawcza dotychczasowej i proponowanej specyfikacji</li> <li>3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania oraz dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy</li> <li>4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych właściwej substancji dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji</li> <li>5. W stosownych przypadkach dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję czynną, odpowiadającej wymaganiom dotychczasowej i proponowanej specyfikacji. Dla roślinnych produktów leczniczych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu</li> <li>6. Uzasadnienie lub ocena ryzyka dokonana przez podmiot odpowiedzialny lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy) wykazujące, że parametr jest nieistotny lub przestarzały</li> <li>7. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy) dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji</li> </ol>

<input type="checkbox"/>	<b>c) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) odczynnika, niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej</b>	<b>1, 2, 3, 5</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) substancji czynnej, materiału wyjściowego lub produktu pośredniego</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową</li> <li>2. Limit sumy zanieczyszczeń nie uległ zmianie; nie wykryto nowych nieznanych zanieczyszczeń</li> <li>3. Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody</li> <li>4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych lub immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>6. Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona dla parametru w specyfikacji i metoda ta nie została wprowadzona na drodze zgłoszenia zmiany typu IA lub IA<sub>IN</sub></li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji, proponowane specyfikacje, jeżeli dotyczy</li> <li>2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowej i proponowanej metody badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania</li> </ol>			

### B.I.c. Opakowanie substancji czynnej

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.c.1. Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do substancji czynnych płynnych (niejałowych)</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości</li> <li>2. Rozpoczęto stosowne badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla minimum dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej 3 miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż dotychczasowe, dane dotyczące trwałości z okresu 3 miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom,</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania), wraz z proponowanym sposobem postępowania
<input type="checkbox"/>	<b>3. Zmiana nie dotyczy jałowych, płynnych i biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	<b>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (np. dane porównawcze dotyczące przepuszczalności np. dla O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, wilgoci), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z właściwymi wymogami farmakopealnymi lub przepisami UE w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. W odpowiednich przypadkach należy dostarczyć potwierdzenie, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny ze stosownymi wymogami farmakopealnymi lub przepisami UE w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością</b>
<input type="checkbox"/>	<b>4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy), że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz, w stosownych przypadkach, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania), wraz z proponowanym sposobem postępowania</b>
<input type="checkbox"/>	<b>5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania), wraz z proponowanym sposobem postępowania</b>
<input type="checkbox"/>	<b>6. Porównanie dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy</b>

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.c.2. Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zawężenie limitów w specyfikacji</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczania do obrotu produktu leczniczego lub wniosku o zmianę typu II), chyba że została ona uprzednio oceniona i uznana za zobowiązanie
<input type="checkbox"/>	2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania materiału opakowaniowego lub podczas przechowywania substancji czynnej
<input type="checkbox"/>	3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach
<input type="checkbox"/>	4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie
<input type="checkbox"/>	5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)
<input type="checkbox"/>	2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
<input type="checkbox"/>	3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Dane z analizy dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji
<input type="checkbox"/>	5. Uzasadnienie lub ocena ryzyka dokonana przez podmiot odpowiedzialny lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, wykazujące, że parametr jest nieistotny lub przestarzały
<input type="checkbox"/>	6. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub posiadacza ASMF (jeżeli dotyczy) dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.c.3. Zmiana dotycząca metod badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1, 2, 3	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody)	1, 3	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4	1	IA
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową			
<input type="checkbox"/>	2. Metoda badania pozostaje niezmienniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody			
<input type="checkbox"/>	3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób			
<input type="checkbox"/>	4. Nadal obowiązuje metoda badania zatwierdzona dla danego parametru w specyfikacji i metoda ta nie została wprowadzona w drodze zgłoszenia zmiany typu IA lub IA <sub>IN</sub>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji			
<input type="checkbox"/>	2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowej i proponowanej metody badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania			

## B.I.d. Trwałość

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.d.1. Zmiana dotycząca okresu ponownego badania, okresu ważności lub warunków przechowywania substancji czynnej w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji CEP zawierającego zapis o okresie ponownego badania, okresie ważności lub warunkach przechowywania substancji czynnej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana dotycząca okresu ponownego badania lub okresu ważności:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. skrócenie</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. wydłużenie okresu ponownego badania na podstawie ekstrapolacji danych dotyczących trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania lub okresu ważności na podstawie rzeczywistych danych z badań trwałości</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zmiana dotycząca warunków przechowywania:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. inna zmiana warunków przechowywania substancji czynnej</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) zmiana w zatwierdzonym protokole badań trwałości</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub zdarzenia dotyczącego badań trwałości substancji czynnej</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>2. Zmiana nie dotyczy rozszerzenia zaakceptowanych parametrów i limitów, wykreślenia parametrów dotyczących trwałości lub ograniczenia częstotliwości przeprowadzonych badań</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD). Należy przedstawić wyniki odpowiednich badań trwałości w czasie rzeczywistym, przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych substancji czynnej w zatwierdzonym opakowaniu, obejmujących proponowany okres ponownego badania lub okres ważności w proponowanych warunkach przechowywania</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>2. Potwierdzenie, że badania trwałości zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości. Badania muszą wykazać, że spełnione są wymagania zatwierdzonych specyfikacji</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>3. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>4. Uzasadnienie wprowadzenia proponowanych zmian</b>			

## B.I.e. Przestrzeń projektowa (design space) oraz protokoły zarządzania zmianą

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.e.1. Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej (design space) dla substancji czynnej dotyczącej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania</b>		1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	<b>b) metody badania materiałów wyjściowych, odczynników, produktów pośrednich lub substancji czynnej</b>		1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przestrzeń projektowa powstała zgodnie ze stosownymi europejskimi i międzynarodowymi wytycznymi naukowymi. Wyniki badań rozwojowych produktu leczniczego (należy zbadać np. interakcję różnych parametrów mieszczących się w przestrzeni projektowej, w tym, w odpowiednich przypadkach, przeprowadzić ocenę ryzyka i analizę wielozmienną) wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości substancji czynnej</li> <li>2. Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy</li> <li>3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.e.2. Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą dotyczącego substancji czynnej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
			1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany</li> <li>2. Protokół zarządzania zmianą dotyczący substancji czynnej</li> <li>3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.e.3. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą dotyczącego substancji czynnej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników poza specyfikacją będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia</li> <li>2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.e.4. Zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) istotne zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą			II
<input type="checkbox"/>	b) niewielkie zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą, które nie zmieniają strategii określonej w protokole		1	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Deklaracja, że każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach			

<input type="checkbox"/>	<b>B.I.e.5. Wprowadzenie zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zmiana niewymagająca dodatkowych danych	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) zmiana wymagająca dodatkowych danych		1, 2, 3, 4	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Odniesienie do zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą 2. Deklaracja, że zmiana jest zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą oraz że wyniki badań spełniają kryteria akceptacji wyszczególnione w protokole 3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą 4. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD) 5. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej			
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

## **B.II. PRODUKT LECZNICZY**

### **B.II.a. Opis i skład**

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.1. Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań, włączając zastąpienie lub dodanie tuszy używanych do oznakowania produktu:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zmiany nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) zmiany rowka lub kreski dzielącej, służących do podziału na równe dawki		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie (z wyjątkiem parametru „wygląd”)			
<input type="checkbox"/>	2. Tusze muszą spełniać wymagania stosownych wytycznych 3. Rowek lub kreska dzieląca nie służy podziałowi na równe dawki 4. Oznakowania produktu leczniczego służące do identyfikacji poszczególnych dawek produktu nie mogą zostać całkowicie usunięte			
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				



<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym szczegółowe rysunki lub opis aktualnego i nowego wyglądu, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	2. Próbkki produktu leczniczego, jeżeli dotyczy (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)
<input type="checkbox"/>	3. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równowagę pod kątem właściwości i prawidłowości dawkowania

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.2. Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) postacie farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki, kapsułki, czopki, globulki dopochwowe</b>	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	<b>b) postacie farmaceutyczne dojelitowe o zmodyfikowanym uwalnianiu lub przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki z rowkiem lub kreską dzielącą, przeznaczoną do podziału na równe dawki</b>		1, 2, 3, 4, 5	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Profil uwalniania proponowanego produktu leczniczego jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, należy podać porównanie czasów rozpadu			
<input type="checkbox"/>	2. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności pozostają bez zmian (z wyjątkiem rozmiaru)			
<input type="checkbox"/>	3. Skład jakościowy i ilościowy oraz średnia masa pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	4. Zmiana nie dotyczy tabletki z rowkiem lub kreską dzielącą przeznaczoną do podziału na równe dawki			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym szczegółowe rysunki postaci farmaceutycznej o dotychczasowych i proponowanych kształtach lub wymiarach, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	2. Wyniki badań porównawczych dotyczących uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej o dotychczasowych i proponowanych wymiarach (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej) zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych). W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu			
<input type="checkbox"/>	3. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównowagi zgodnie ze stosownymi wytycznymi ma temat biodostępności			
<input type="checkbox"/>	4. Próbkki produktu końcowego, jeżeli dotyczy (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)			
<input type="checkbox"/>	5. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równowagę pod kątem właściwości i prawidłowości dawkowania			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.3. Zmiany substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiany w zakresie środków aromatyzujących lub barwników:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. dodanie, wykreślenie lub zastąpienie</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</b>	<b>1, 2, 4, 5, 6</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. zwiększenie lub zmniejszenie ilości</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) inne substancje pomocnicze:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. jakiekolwiek niewielkie zmiany składu ilościowego produktu leczniczego w zakresie substancji pomocniczych</b>	<b>1, 2, 4, 8, 9</b>	<b>1, 2, 7</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. zmiany jakościowe lub ilościowe co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. każda nowa substancja pomocnicza wytworzona z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>4. zmiana poparta badaniami biorównoważności</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>5. zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nie występuje zmiana właściwości postaci farmaceutycznej, np. czasu rozpadu lub profilu uwalniania</li> <li>2. Wszelkie niewielkie zmiany w składzie produktu leczniczego dokonane zostały w celu zachowania całkowitej masy i dotyczą substancji pomocniczej, która obecnie występuje w produkcie leczniczym w największej ilości</li> <li>3. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie w zakresie wyglądu, zapachu, smaku lub poprzez wykreślenie badania tożsamości</li> <li>4. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (łącznie ze wskazaniem numerów serii), a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych; wnioskodawca dysponuje także zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy (w momencie wdrażania – dla zmian typu IA i w momencie zgłoszenia – dla zmian typu IB), a profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania. Ponadto, w odpowiednich przypadkach, należy przeprowadzić badanie fototrwałości</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	5. Wszystkie nowe zaproponowane składniki muszą być zgodne ze stosownymi wytycznymi (np. w sprawie barwników używanych w środkach spożywczych i środkach aromatyzujących)
<input type="checkbox"/>	6. Nowy składnik nie może być wytworzony z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, co do których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodności z aktualnymi „Wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastej encefalopatii poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i produkty lecznicze weterynaryjne” (Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products)
<input type="checkbox"/>	7. Zmiana nie dotyczy zróżnicowania mocy i nie wpływa niekorzystnie na akceptowalność smaku produktów leczniczych stosowanych w pediatrii
<input type="checkbox"/>	8. Profil uwalniania nowego produktu ustalony na podstawie co najmniej dwóch serii pilotażowych jest porównywalny z poprzednim (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej), zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie jest porównywalny
<input type="checkbox"/>	9. Zmiana nie wynika z kwestii związanych z trwałością produktu leczniczego i nie wpływa na kwestie dotyczące bezpieczeństwa, np. zróżnicowanie mocy.

	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD), w tym metoda identyfikacji każdego nowego barwnika (jeżeli dotyczy), a także zmienione Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania
<input type="checkbox"/>	3. Wyniki badań trwałości przeprowadzone zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie odpowiednich parametrów dotyczących trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania
<input type="checkbox"/>	4. W uzasadnionych przypadkach próbka nowego produktu (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)
<input type="checkbox"/>	5. CEP w zakresie każdego nowego składnika pochodzenia zwierzęcego obarczonego ryzykiem TSE lub, w odpowiednich przypadkach, dokumentacja potwierdzająca, że to konkretne źródło materiału obarczonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi „Wytycznymi dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze stosowane u ludzi i produkty lecznicze weterynaryjne” (Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products). Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, określenie gatunku zwierzęcia i tkanek, z których pochodzi materiał, kraju pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystania

<input type="checkbox"/>	6. Dane wykazujące, że nowa substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu leczniczego, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	7. Uzasadnienie zmiany lub wyboru substancji pomocniczych itp. musi być poparte odpowiednimi danymi z zakresu badań rozwojowych produktu leczniczego (w tym w zakresie trwałości i skuteczności ochrony przeciwdrobnoustrojowej, jeżeli dotyczy)
<input type="checkbox"/>	8. W przypadku stałych postaci farmaceutycznych dane porównawcze dotyczące profilu uwalniania dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie. W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
<input type="checkbox"/>	9. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowej analizy biorównoważności zgodnie z aktualnymi „Wytycznymi na temat badania biodostępności i biorównoważności” (Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence)

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.4. Zmiana dotycząca masy otoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub masy otoczki kapsulek:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) stała postać farmaceutyczna do stosowania doustnego	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) postacie farmaceutyczne dojelitowe, o zmodyfikowanym lub o przedłużonym uwalnianiu, w których otoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania			II
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profil uwalniania produktu o proponowanym składzie ustalony na podstawie co najmniej dwóch serii pilotażowych jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu jest porównywalny z dotychczasowym</li> <li>2. Otoczka nie jest zasadniczym czynnikiem mechanizmu uwalniania</li> <li>3. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie pod kątem masy i wymiarów, jeżeli dotyczy</li> <li>4. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych, a podmiot odpowiedzialny dysponuje w momencie wdrażania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej 3 miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z proponowanym sposobem postępowania</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> <li>2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania. Ponadto, w uzasadnionych przypadkach, należy przeprowadzić badanie fototrwałości</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.5. Zmiana stężenia pozajelitowego produktu leczniczego jednodawkowego do całkowitego podania, gdzie ilość substancji czynnej w dawce (moc) nie ulega zmianie</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
				<b>II</b>

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.a.6. Wykreślenie pojemnika dla rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika z opakowania produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
			<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uzasadnienie wykreślenia, w tym oświadczenie dotyczące alternatywnych sposobów otrzymywania rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, tak aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>	2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

### B.II.b. Wytwarzanie

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.b.1. Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) miejsce pakowania w opakowania zewnętrzne	<b>1, 2</b>	<b>1, 3, 8</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	b) miejsce pakowania w opakowania bezpośrednie	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4, 8, 9</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	c) miejsce wymagające inspekcji wstępnej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	d) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii, pakowania w opakowania bezpośrednie i zewnętrzne produktów leczniczych niejałowych		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	e) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie zewnętrzne produktów leczniczych jałowych (w tym wytwarzanych przy zastosowaniu metody aseptycznej)		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Inspekcja, która dała zadowalające rezultaty, została przeprowadzona w ciągu ostatnich 3 lat od dnia złożenia wniosku o dokonanie zmiany przez inspektorów jednego z państw członkowskich lub państwo, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu GMP			
<input type="checkbox"/>	2. Wytwórca uzyskał stosowne zezwolenie (na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu)			
<input type="checkbox"/>	3. Produkt nie jest produktem jałowym			
<input type="checkbox"/>	4. Jest dostępny plan walidacji lub też walidacja wytwarzania w proponowanym miejscu wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych, np. w odniesieniu do zawiesin i emulsji, jeżeli dotyczy			

**Dokumentacja:**

- ☐ 1. Należy udokumentować, że proponowany wytwórca posiada stosowne zezwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu leczniczego, poprzez przedstawienie:
  - ☐ 1) w przypadku miejsca wytwarzania w państwie członkowskim – kopii aktualnego zezwolenia na wytwarzanie. Wystarczy odniesienie do EudraGMP, jeżeli dotyczy
  - ☐ 2) w przypadku miejsca wytwarzania poza państwem członkowskim, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania – certyfikatu GMP wydanego w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ
  - ☐ 3) w przypadku miejsca wytwarzania poza państwem członkowskim, w państwie, w którym nie obowiązuje taka umowa o wzajemnym uznaniu – certyfikatu GMP wydanego w ciągu ostatnich 3 lat przez inspekcję jednego z państw członkowskich. Wystarczy odniesienie do EudraGMP, jeżeli dotyczy
- ☐ 2. Należy podać dane dotyczące minimum trzech serii wykorzystanych w walidacji procesu (numery serii, wielkość serii, datę wytworzenia serii) oraz dane dotyczące walidacji lub plan walidacji, który zostanie przedłożony
- ☐ 3. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat blokowy wskazujący etapy i czynności w poszczególnych miejscach wytwarzania produktu leczniczego zgodnie z sekcją 2.5 wzoru wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego
- ☐ 4. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności
- ☐ 5. Wyniki badań analitycznych dla jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dla dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze dotyczące minimum ostatnich trzech serii z poprzedniego miejsca; dane dotyczące kolejnych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z proponowanym sposobem postępowania)
- ☐ 6. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednie dane dotyczące walidacji, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości cząstek i morfologia
- ☐ 7. Deklaracje osób wykwalifikowanych:
  - ☐ 1) jeżeli w nowym miejscu wytwarzania stosuje się substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej (od wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii), że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi GMP w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętymi przez UE
  - ☐ 2) jeżeli nowe miejsce wytwarzania znajduje się w państwie członkowskim i stosuje się w nim substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej z nowego miejsca wytwarzania, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi GMP w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętymi przez UE
- ☐ 8. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)
- ☐ 9. Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania w opakowania bezpośrednie, należy określić i zwalidować warunki transportu i przechowywania produktu luzem

**Uwaga:**

W przypadku zmiany miejsca wytwarzania lub nowego miejsca wytwarzania w państwie, które nie jest stroną umowy EOG, z którym UE nie zawarła umowy o wzajemnym uznawaniu GMP, podmioty odpowiedzialne powinny skonsultować się z właściwymi organami przed złożeniem wniosku oraz dostarczyć informacje o jakiegokolwiek uprzedniej inspekcji UE/EOG w ciągu ostatnich 2–3 lat lub o planowanych inspekcjach UE/EOG, z podaniem dat inspekcji, kategorii

	<p>produktu poddanego inspekcji, organu nadzoru i innych istotnych informacji. Działania te w odpowiednich przypadkach ułatwią organizację inspekcji w zakresie GMP przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich</p> <p><b>Uwaga dotycząca deklaracji osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych:</b></p> <p>Wytwórcy są zobowiązani do stosowania jako materiałów wyjściowych wyłącznie substancji czynnych wytworzonych zgodnie z GMP, w związku z czym każdy wytwórca stosujący substancję czynną jako materiał wyjściowy powinien wydać stosowną deklarację. Ponadto, jako że osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii bierze pełną odpowiedzialność za każdą serię, powinna ona złożyć dodatkową deklarację w przypadku, gdy miejsce zwolnienia serii nie jest tożsame z powyższym.</p> <p>Często jednak występuje tylko wytwórca, a więc wymagana jest tylko jedna deklaracja. Jeżeli jednak występuje więcej niż jeden posiadacz zezwolenia na wytwarzanie, nie ma potrzeby składania kilku deklaracji – dopuszcza się złożenie jednej deklaracji podpisanej przez jedną osobę wykwalifikowaną, pod warunkiem że z deklaracji wynika wyraźnie, że jest podpisana w imieniu wszystkich zaangażowanych osób wykwalifikowanych.</p> <p>Ustalenia te opierają się na umowie technicznej opisanej w rozdziale 7 wytycznych w zakresie GMP, natomiast osoba wykwalifikowana wydająca deklarację jest wskazaną w tej umowie osobą odpowiedzialną za zgodność wytwórcy substancji czynnej z zasadami GMP. Ustalenia te podlegają inspekcji przez właściwe organy.</p> <p>Wnioskodawcom przypomina się, że wytwórca ma do swojej dyspozycji usługi osoby wykwalifikowanej zgodnie z art. 39 ust. 1 pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”. W związku z tym deklaracje pracowników zatrudnionych przez wytwórców w krajach trzecich, łącznie z państwami, w których obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu, nie są akceptowane</p>
--	---

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.b.2. Zmiana wytwórcy lub importera, u którego następuje zwolnienie serii, lub miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii</b>	<b>2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA</b>
	<b>b) zastąpienie lub dodanie wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. z wyłączeniem kontroli serii</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. łącznie z kontrolą serii</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii, musi mieć siedzibę w państwie członkowskim. Co najmniej jeden wytwórca zwalniający serię znajduje się w państwie członkowskim i może potwierdzić badanie produktu w celu zwolnienia serii w państwie członkowskim</li> <li>2. Wytwórca posiada odpowiednie zezwolenie na wytwarzanie</li> <li>3. Transfer metod analitycznych z dotychczasowego do proponowanego miejsca wytwarzania zakończył się pomyślnie</li> <li>4. Co najmniej jedno z miejsc wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii, znajduje się w państwie członkowskim lub w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu GMP w odpowiednim zakresie i które może przeprowadzić badanie serii produktu leczniczego w celu zwolnienia serii produktu w państwie członkowskim</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. W przypadku miejsca wytwarzania w państwie członkowskim należy załączyć kopię zezwolenia (zezwoleń) na wytwarzanie, a w przypadku gdy takie nie istnieje, certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwe organy. W przypadku miejsca wytwarzania poza państwem członkowskim, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu GMP, należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ. W przypadku braku takiej umowy należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ w państwie członkowskim
<input type="checkbox"/>	2. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat blokowy wskazujący etapy i czynności w poszczególnych miejscach wytwarzania produktu leczniczego zgodnie z sekcją 2.5 wzoru wniosku o dopuszczenie do obrotu
<input type="checkbox"/>	3. Deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii powinna zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, wymienieni we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi GMP dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zgodnie z uwagą dotyczącą deklaracji osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych do zmiany nr B.II.b.1
<input type="checkbox"/>	4. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym proponowaną Charakterystykę Produktu Leczniczego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.b.3. Zmiany w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym zmiany produktu pośredniego używanego w procesie wytwarzania produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w procesie wytwarzania	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
<input type="checkbox"/>	b) istotne zmiany w procesie wytwarzania, które mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	c) wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej			II
<input type="checkbox"/>	d) wprowadzenie lub zwiększenie nadmiaru technologicznego substancji czynnej			II
<input type="checkbox"/>	e) niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny do stosowania doustnego		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Nie występuje zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych			
<input type="checkbox"/>	2. Zmiana dotyczy stałej postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania doustnego lub roztworów do stosowania doustnego, przy czym dany produkt leczniczy nie jest produktem leczniczym roślinnym; zmiana dotyczy parametrów w procesie wytwarzania, które w kontekście wcześniejszej oceny nie mają wpływu na jakość produktu leczniczego (niezależnie od rodzaju produktu lub postaci farmaceutycznej)			
<input type="checkbox"/>	3. Zasady wytwarzania, w tym poszczególne etapy wytwarzania, np. wytwarzanie produktów pośrednich, pozostają bez zmian; nie występują zmiany rozpuszczalnika stosowanego podczas procesu wytwarzania			



<input type="checkbox"/>	4. Aktualnie zarejestrowany proces musi podlegać stosownym kontrolom wewnątrzpocessowym, co do których nie są wymagane żadne zmiany (rozszerzenie lub wykreślenie limitów)
<input type="checkbox"/>	5. Specyfikacje produktu leczniczego lub produktów pośrednich pozostają bez zmian
<input type="checkbox"/>	6. Nowy proces musi prowadzić do wytworzenia produktu leczniczego identycznego pod kątem wszystkich aspektów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności
<input type="checkbox"/>	7. Rozpoczęto odpowiednie badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej 3 miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania
<b>Dokumentacja:</b>	
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu wytwarzania
<input type="checkbox"/>	2. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej: odpowiednia walidacja zmiany, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości cząstek w celu wykrycia widocznych zmian w morfologii oraz dane porównawcze dotyczące rozmieszczenia cząstek za pomocą odpowiedniej metody
<input type="checkbox"/>	3. W przypadku postaci farmaceutycznych stałych: dane dotyczące profilu uwalniania dla jednej reprezentatywnej serii produkcyjnej i dane porównawcze dotyczące trzech ostatnich serii z poprzedniego procesu; dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z proponowanym sposobem postępowania). W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
<input type="checkbox"/>	4. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi ma temat biodostępności
<input type="checkbox"/>	5. W przypadku zmian dotyczących parametrów procesu wytwarzania, które nie mają wpływu na jakość produktu leczniczego, należy przedstawić deklarację w tym zakresie w kontekście zatwierdzonej wcześniej oceny ryzyka
<input type="checkbox"/>	6. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego, obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności
<input type="checkbox"/>	7. Wyniki badań analitycznych (w formacie tabeli porównawczej) minimum jednej serii wytwarzanej podczas zarówno zatwierdzonego, jak i proponowanego procesu. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z proponowanym sposobem postępowania)
<input type="checkbox"/>	8. Deklaracja o rozpoczęciu odpowiednich badań trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (łącznie ze wskazaniem danych dotyczących serii) oraz o dysponowaniu w momencie zgłaszania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu 3 miesięcy, w przypadku gdy profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.b.4. Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10-krotnie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 6	1, 4	IA
<input type="checkbox"/>	b) zmniejszenie maksymalnie 10-krotnie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
<input type="checkbox"/>	c) zmiana dotycząca wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania			II
<input type="checkbox"/>	d) zwiększenie wielkości serii ponad 10-krotnie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii dla doustnych postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność ani na stałość (konsystencję) produktu leczniczego</li> <li>2. Zmiana dotyczy standardowych postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowych płynnych postaci farmaceutycznych</li> <li>3. Wszelkie zmiany w metodzie wytwarzania lub w kontrolach wewnątrzprocesowych wynikają wyłącznie ze zmiany wielkości serii, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości</li> <li>4. Dostępny jest program walidacji lub też walidacja wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych o proponowanej nowej wielkości serii, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi</li> <li>5. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub zdarzenia związanego z trwałością</li> <li>6. Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii przewidzianej w procedurze dopuszczania do obrotu produktu leczniczego lub zatwierdzonej w wyniku zmiany niebędącej zmianą typu IA</li> </ol>			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> <li>2. Wyniki badań analitycznych (w formacie tabeli porównawczej) przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno w dotychczasowej, jak i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)</li> <li>3. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności</li> <li>4. Należy podać, w odpowiednich przypadkach, numery serii, wielkość serii i datę produkcji serii (minimum trzech serii) zastosowanych w walidacji procesu lub plan walidacji (protokół)</li> <li>5. Należy podać wyniki walidacji</li> <li>6. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów z badań trwałości, dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.b.5. Zmiany dotyczące badań wewnątrzprocesowych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) dodanie nowych badań i limitów	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
<input type="checkbox"/>	d) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	e) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczania do obrotu produktu leczniczego lub zmiany typu II)</li> <li>2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń</li> <li>3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach</li> <li>4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>6. Żadna nowa metoda badania nie jest metodą biologiczną, immunologiczną lub immunochemiczną ani metodą z użyciem odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>7. Badanie wewnątrzprocesowe nie dotyczy parametrów krytycznych, takich jak: oznaczenie zawartości, zanieczyszczenia (pod warunkiem, że dany rozpuszczalnik nie jest stosowany w procesie wytwarzania substancji czynnej), fizyczne parametry krytyczne (np. wielkość cząstek, zawartość wody, gęstość nasypowa, gęstość po ubiciu, badania tożsamości – o ile jest zatwierdzona alternatywna metoda badania), jakiegokolwiek parametr badany nierutynowo</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> <li>2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań i limitów wewnątrzprocesowych</li> <li>3. Szczegółowy opis każdej nowej metody analitycznej i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy</li> <li>4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji</li> <li>5. W odpowiednich przypadkach dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej wytworzonej przy zastosowaniu dotychczasowych i proponowanych badań wewnątrzprocesowych. W przypadku produktów leczniczych roślinnych jest dopuszczalne przedstawienie porównania czasów rozpadu</li> <li>6. Uzasadnienie lub ocena ryzyka wykazujące, że badanie wewnątrzprocesowe jest nieistotne lub przestarzałe</li> <li>7. Uzasadnienie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych</li> </ol>			

## B.II.c. Kontrola substancji pomocniczych

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.c.1. Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji pomocniczej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
<input type="checkbox"/>	d) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres			II
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	f) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji wraz z odpowiednią metodą badania ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
<input type="checkbox"/>	g) zmiana specyfikacji w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii farmakopei nieoficjalnej lub kraju trzeciego w przypadku braku wymagań dla danej substancji pomocniczej w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczanie do obrotu produktu leczniczego lub wniosku o zmianę typu II)</li> <li>2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń</li> <li>3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach</li> <li>4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych ani immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego</li> <li>8. Nie dotyczy parametrów krytycznych w specyfikacji, takich jak oznaczenie zawartości zanieczyszczenia (pod warunkiem że dany rozpuszczalnik nie jest stosowany w procesie wytwarzania substancji czynnej), fizycznych parametrów krytycznych (np. wielkość cząstek, badanie tożsamości, zawartość wody, gęstość nasypowa, gęstość po ubiciu) badania tożsamości (o ile jest zatwierdzona alternatywna metoda badania), badania czystości mikrobiologicznej (chyba że nie jest wymagane dla danej postaci farmaceutycznej)</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)
<input type="checkbox"/>	2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
<input type="checkbox"/>	3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych substancji pomocniczej dla wszystkich parametrów specyfikacji
<input type="checkbox"/>	5. W uzasadnionych przypadkach dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję pomocniczą, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych jest dopuszczalne przedstawienie porównania czasów rozpadu
<input type="checkbox"/>	6. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności
<input type="checkbox"/>	7. Uzasadnienie lub ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny lub przestarzały
<input type="checkbox"/>	8. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.c.2. Zmiana dotycząca metody badania substancji pomocniczej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) istotna zmiana lub zastąpienie biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową</li> <li>Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanych zanieczyszczeń</li> <li>Metoda badania nie ulega zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody</li> <li>Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych ani immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>Alternatywna metoda badania dla danego parametru w specyfikacji jest już zatwierdzona i metoda ta nie została wprowadzona w drodze zmiany niewielkiej typu IA lub IA<sub>IN</sub></li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje, jeżeli dotyczy</li> <li>Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.c.3. Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obarczonego ryzykiem TSE:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zmiana materiału obarczonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny	1	1	IA
<input type="checkbox"/>	b) zmiana lub wprowadzenie materiału obarczonego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału obarczonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE			II
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Specyfikacja substancji pomocniczej ani specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii ani specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub wytwórcy materiału, że jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny			
<input type="checkbox"/>	2. Badanie równoważności materiałów oraz wpływu na wytwarzanie materiału końcowego i wpływ na zachowanie (np. charakterystykę rozpuszczania) produktu leczniczego			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.c.4. Zmiana dotycząca drogi syntezy lub odzyskiwania niefarmakopealnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisana w dokumentacji) lub nowej substancji pomocniczej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) niewielka zmiana w drodze syntezy lub odzyskiwania niefarmakopealnej substancji pomocniczej lub nowej substancji pomocniczej	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
<input type="checkbox"/>	b) zmiana specyfikacji lub zmiana właściwości fizykochemicznych substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Droga syntezy i specyfikacje są identyczne, a jakościowy i ilościowy profil zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że ich zawartość jest kontrolowana zgodnie z limitami określonymi w wytycznych ICH), a także właściwości fizykochemiczne pozostają bez zmian			
<input type="checkbox"/>	2. Wyklucza się adiuwanty			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			
<input type="checkbox"/>	2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji pomocniczej wytworzonej zgodnie z dotychczasowym i proponowanym procesem			
<input type="checkbox"/>	3. W odpowiednich przypadkach dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej). W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu			
<input type="checkbox"/>	4. Kopia dotychczasowych i proponowanych (jeżeli dotyczy) specyfikacji substancji pomocniczej			

## B.II.d. Kontrola produktu końcowego

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.d.1. Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zawężenie limitów w specyfikacji</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	<b>b) zawężenie limitów w specyfikacji do produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	<b>c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania</b>	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
<input type="checkbox"/>	<b>d) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego, takiego jak zapach i smak lub metoda identyfikacji aromatu i barwnika)</b>	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
<input type="checkbox"/>	<b>e) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres</b>			II
<input type="checkbox"/>	<b>f) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego</b>			II
<input type="checkbox"/>	<b>g) dodanie lub zastąpienie parametru do specyfikacji wraz z odpowiednią metodą badania ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości</b>		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
<input type="checkbox"/>	<b>h) zmiana specyfikacji w celu spełnienia warunków uaktualnionej ogólnej monografii Farmakopei Europejskiej</b>	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	<b>i) wprowadzenie parametru jednolitości jednostek dawkowania (Ph. Eur. 2.9.40) w miejsce parametrów: jednolitość masy (Ph. Eur. 2.9.5) lub jednolitość zawartości (Ph. Eur. 2.9.6)</b>	1, 2, 10	1, 2, 4	IA
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego lub zmiany typu II), chyba że dokumenty uzasadniające zostały już ocenione i zatwierdzone w ramach innej procedury</li> <li>2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń</li> <li>3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach</li> <li>4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych ani immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej</li> <li>7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczeń (w tym genotoksycznych) ani uwalniania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	8. Zmiana dotyczy wymagań dla limitów w zakresie kontroli czystości mikrobiologicznej produktu leczniczego, zgodnie z uaktualnioną monografią Farmakopei Europejskiej (obecnie zatwierdzone limity w zakresie kontroli czystości mikrobiologicznej produktu odpowiadają wymaganiom sprzed stycznia 2008 r. (nie są zharmonizowane) i nie obejmują żadnych dodatkowych wymagań poza wymogami zawartymi w Farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej, a proponowane wymagania są zgodne ze zharmonizowaną monografią)
<input type="checkbox"/>	9. Nie dotyczy parametrów krytycznych dla danej postaci farmaceutycznej, takich jak np. oznaczenie zawartości, oznaczenie zanieczyszczeń (pod warunkiem że dany rozpuszczalnik nie jest stosowany w procesie wytwarzania produktu leczniczego), fizycznych parametrów krytycznych (np. twardość lub kruchość dla tabletek niepowlekanych, ich wymiary), metod badań wymaganych dla danej postaci farmaceutycznej, zgodnie z monografią ogólną Farmakopei Europejskiej; jakkolwiek parametr badany nierutynowo
<input type="checkbox"/>	10. Metoda badania jest w pełni zgodna z wymaganiami monografii 2.9.40 Farmakopei Europejskiej i nie obejmuje alternatywnych metod badania jednolitości jednostek dawkowania
<b>Dokumentacja:</b>	
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)
<input type="checkbox"/>	2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
<input type="checkbox"/>	3. Szczegóły każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji
<input type="checkbox"/>	5. W odpowiednich przypadkach dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej, zgodne z dotychczasową i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
<input type="checkbox"/>	6. Uzasadnienie lub ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny lub przestarzały
<input type="checkbox"/>	7. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów
<b>Uwaga do zmiany numer B.II.d.1.h:</b> Nie ma potrzeby zgłaszania właściwym organom uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji produktów leczniczych są stosowane odniesienia do aktualnego wydania. Zmiana ta ma jednak zastosowanie do przypadków, gdy dokumentacja techniczna nie zawierała odniesienia do uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei uznanej w państwie członkowskim, a zmiana jest wprowadzana w celu dokonania odniesienia do ich uaktualnionej wersji	

<input type="checkbox"/>	B.II.d.2. Zmiana dotycząca metody badania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4	1	IA
<input type="checkbox"/>	c) istotna zmiana lub zastąpienie biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego lub zastąpienie biologicznego preparatu odniesienia, który nie jest objęty zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II



<input type="checkbox"/>	<b>d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>e) zmiany w metodzie badania w celu spełnienia warunków uaktualnionej ogólnej monografii Farmakopei Europejskiej</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>f) odzwierciedlenie zgodności z Farmakopeą Europejską i usunięcie odniesienia do nieaktualnej wewnętrznej metody badania wraz z numerem metody</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową</li> <li>2. Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń</li> <li>3. Metoda analityczna nie ulega zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody</li> <li>4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych lub immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)</li> <li>5. Zatwierdzona metoda badania ma odniesienie do ogólnej monografii Farmakopei Europejskiej, a wszystkie zmiany są niewielkie i wymagają uaktualnienia dokumentacji</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje, jeżeli dotyczy</li> <li>2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowej i proponowanej metody. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania</li> </ol> <p><b>Uwaga do zmiany numer B.II.d.2.f:</b> Nie istnieje konieczność zgłoszenia właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych są stosowane odniesienia do aktualnego wydania</p>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.d.3. Zmiany dotyczące wprowadzenia zwalniania w czasie rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
				<b>II</b>

#### **B.II.e. Opakowanie produktu leczniczego**

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.1. Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana składu jakościowego i ilościowego:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. stała postać farmaceutyczna</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. jałowe produkty lecznicze</b>			<b>II</b>

<input type="checkbox"/>	<b>4. zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu ważności</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zmiana rodzaju opakowania (zastąpienie lub dodanie):</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. stała, półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. jałowe produkty lecznicze</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. wykreślenie rodzaju opakowania bezpośredniego, które nie powoduje wykreślenia danej mocy lub postaci farmaceutycznej produktu leczniczego</b>	<b>4</b>	<b>1, 8</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	<p>1. Zmiana dotyczy tego samego rodzaju opakowania lub pojemnika (np. blistry na blistry)</p> <p>2. Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości</p> <p>3. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, podmiot odpowiedzialny dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu 3 miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest bardziej odporne niż dotychczasowe opakowanie, np. grubsze blistry, dane dotyczące trwałości z okresu 3 miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku, gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania</p> <p>4. Pozostałe rodzaje opakowania bezpośredniego produktu leczniczego są zgodne ze schematem dawkowania i czasem trwania leczenia zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	2. Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (dane porównawcze dotyczące przepuszczalności np. dla O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , wilgoci)			
<input type="checkbox"/>	3. W odpowiednich przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z odpowiednimi wymogami Farmakopei Europejskiej lub prawodawstwa wspólnotowego w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością			
<input type="checkbox"/>	4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione			

<input type="checkbox"/>	<p>właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania), wraz z proponowanym sposobem postępowania</p> <p>5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów badań trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku, gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania</p> <p>6. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy</p> <p>7. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)</p> <p>8. Deklaracja, że zachowana wielkość lub zachowane wielkości opakowania są zgodne ze schematem dawkowania i czasem trwania leczenia oraz odpowiadają instrukcjom dotyczącym dawkowania zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p><b>Uwaga:</b> Wszelkie zmiany numer B.II.e.1.b prowadzące do powstania nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego</p>
--------------------------	---

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.2. Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zawężenie limitów w specyfikacji</b>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	<b>b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania</b>	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
<input type="checkbox"/>	<b>c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)</b>	1, 2	1, 2, 5	IA
<input type="checkbox"/>	<b>d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości</b>		1, 2, 3, 4, 6	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego lub zmiany typu II)</li> <li>2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania</li> <li>3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach</li> <li>4. Metoda badania nie ulega zmianie lub zmiany w metodzie badania są niewielkie</li> <li>5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD)</li> <li>2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji</li> <li>3. Szczegóły każdej nowej metody badania i danych dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy</li> <li>4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów specyfikacji</li> <li>5. Uzasadnienie lub ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny lub przestarzały</li> <li>6. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.3. Zmiana dotycząca metody badania opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1, 2, 3	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody)	1, 3,	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4	1	IA
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową</li> <li>2. Metoda badania nie ulega zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody</li> <li>3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób</li> <li>4. Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona w odniesieniu do parametru specyfikacji i metoda ta nie została wprowadzona na drodze zmiany typu IA lub IA<sub>IN</sub></li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji</li> <li>2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.4. Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania bezpośredniego lub jego zamknięcia:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) niejadalne produkty lecznicze	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
<input type="checkbox"/>	b) zmiana w kształcie lub wymiarach dotycząca podstawowego elementu opakowania, która może mieć istotny wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			II
<input type="checkbox"/>	c) jadalne produkty lecznicze		1, 2, 3, 4	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania</li> <li>2. Zmiana nie dotyczy podstawowego elementu opakowania bezpośredniego, który ma wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego</li> <li>3. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, rozpoczęto badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a podmiot odpowiedzialny dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej 3 miesięcy, należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, w przypadku gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania</li> </ol>			

<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału pojemnika lub materiału zamknięcia, a także proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	2. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)
<input type="checkbox"/>	3. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo przeprowadzono powtórny walidację. Należy wskazać numery serii użytych w powtarzalnej walidacji, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, należy przedstawić deklarację, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz, w odpowiednich przypadkach, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wprowadzenia zmiany – dla zmiany typu IA lub w momencie składania wniosku – dla zmiany typu IB, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie okresu ważności), wraz z proponowanym sposobem postępowania

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.5. Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampulek) w opakowaniu:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	2. zmiana niemieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	<b>b) wykreślenie wielkości opakowania</b>	3	1, 2	IA
<input type="checkbox"/>	<b>c) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych (lub jednodawkowych do częściowego podania) produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego</b>		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Nowa wielkość opakowania powinna być zgodna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego			
<input type="checkbox"/>	2. Materiał opakowania bezpośredniego pozostaje bez zmian			
<input type="checkbox"/>	3. Pozostałe rodzaje opakowania produktu muszą być dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	2. Uzasadnienie dla nowej albo dotychczasowej wielkości opakowania wykazujące, że nowa albo dotychczasowa wielkość opakowania jest zgodna z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i okresu stosowania zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego			

<input type="checkbox"/>	<p><b>3.</b> Deklaracja, że badania trwałości zostaną przeprowadzone zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla produktów, dla których zmiana może mieć wpływ na parametry badania trwałości. Dane należy dostarczyć tylko w przypadku, otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z proponowanym sposobem postępowania)</p> <p><b>Uwaga:</b> Wszelkie zmiany numer B.II.e.5.c prowadzące do powstania nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego</p>
--------------------------	--

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.6. Zmiana dotycząca każdego elementu opakowania bezpośredniego, który nie ma kontaktu z produktem leczniczym, np. kolor kapsli, kolor obwódek na ampulkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego):</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana wpływająca na informacje o produkcie leczniczym</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zmiana niewpływająca na informacje o produkcie leczniczym</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Zmiana nie dotyczy elementu materiału opakowania, który ma wpływ na podanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.e.7. Zmiana dotycząca dostawcy lub wytwórcy elementu lub materiału opakowania bezpośredniego produktu leczniczego lub wyrobu medycznego (jeżeli dane są zawarte w dokumentacji):</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) wykreślenie dostawcy lub wytwórcy</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zastąpienie lub dodanie dostawcy lub wytwórcy</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) każda zmiana dostawcy lub wytwórcy komór inhalacyjnych do inhalatorów pod ciśnieniem z dozownikiem</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Żaden z elementów opakowania bezpośredniego lub wyrobu medycznego nie został usunięty <b>2.</b> Jakościowy i ilościowy skład elementów opakowania lub wyrobu medycznego oraz wygląd pozostają bez zmian <b>3.</b> Specyfikacje oraz metoda badania są co najmniej równoważne <b>4.</b> Metoda i warunki sterylizacji pozostają bez zmian, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD) <b>2.</b> W przypadku wyrobów medycznych dołączonych do produktów leczniczych – deklaracja zgodności <b>3.</b> Tabela porównawcza obowiązujących i proponowanych specyfikacji, jeżeli dotyczy			

## B.II.f. Trwałość

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.f.1. Zmiana dotycząca okresu ważności lub warunków przechowywania produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) skrócenie okresu ważności produktu leczniczego:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. zapakowanego w opakowanie handlowe	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. zapakowanego w opakowanie handlowe (na podstawie danych z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (na podstawie danych z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (na podstawie danych z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	4. wydłużenie okresu ważności na podstawie ekstrapolacji danych z badań trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH			II
<input type="checkbox"/>	<b>c) zmiana w warunkach przechowywania produktu leczniczego lub produktu po rozcieńczeniu lub rekonstytucji</b>		1, 2, 3	IB
<input type="checkbox"/>	<b>d) zmiany w zatwierdzonym protokole badań trwałości produktu leczniczego</b>	1, 2	1, 4	IA
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub zdarzenia dotyczącego trwałości			
<input type="checkbox"/>	2. Zmiana nie dotyczy rozszerzenia ani wykreślenia parametrów lub limitów ze specyfikacji, ani ograniczenia częstotliwości wykonywania badań			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD). Uzupełnienia muszą zawierać wyniki odpowiednich badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym (obejmujące cały okres ważności), przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi			

<input type="checkbox"/>	trwałości dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego w zatwierdzonym opakowaniu lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego albo rekonstytucji, jeżeli dotyczy (serie pilotażowe mogą zostać zaakceptowane wraz ze zobowiązaniem do weryfikacji okresu ważności na seriach produkcyjnych). Należy dołączyć wyniki odpowiednich badań czystości mikrobiologicznej, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji produktu końcowego na zakończenie okresu przechowywania, specyfikacji produktu leczniczego po rozcieńczeniu albo rekonstytucji lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy
<input type="checkbox"/>	4. Uzasadnienie proponowanych zmian

**B.II.g. Przestrzeń projektowa (design space) i protokoły zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu leczniczego**

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.g.1. Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania		1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	b) metody badania substancji pomocniczych, produktów pośrednich lub produktu leczniczego		1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Wyniki badań rozwojowych dla produktu leczniczego i procesu (w tym ocena ryzyka i analiza wielozmienna, jeżeli dotyczy) wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>	2. Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy			
<input type="checkbox"/>	3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.g.2. Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
			1, 2, 3	II
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany			
<input type="checkbox"/>	2. Protokół zarządzania zmianą dotyczący produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>	3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			



<input type="checkbox"/>	<b>B.II.g.3. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników wykraczających poza limity określone w specyfikacji, będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole, i nie ma wpływu na już zatwierdzoną dokumentację produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia 2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)			
<input type="checkbox"/>				

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.g.4. Zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) istotne zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	b) niewielkie zmiany w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą, które nie zmieniają strategii określonej w protokole		<b>1</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Deklaracja, że każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach			

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.g.5. Wdrożenie zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) wdrożenie zmiany, która nie wymaga złożenia dodatkowych danych	<b>1</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	b) wdrożenie zmiany, która wymaga złożenia dodatkowych danych		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> 1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, który wymaga natychmiastowego zgłoszenia po wdrożeniu zmiany			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Odniesienie do zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą 2. Deklaracja, że zmiana jest zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą oraz że wyniki badań spełniają kryteria akceptacji wyszczególnione w protokole 3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą 4. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD) 5. Kopia zatwierdzonych specyfikacji produktu leczniczego			
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

**B.II.h. Bezpieczeństwo w odniesieniu do przypadkowych zanieczyszczeń**

<input type="checkbox"/>	<b>B.II.h.1. Aktualizacja informacji w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (moduł 3.2.A.2):</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) analiza etapów wytwarzania badanych po raz pierwszy dla jednego lub większej liczby czynników powodujących skutki uboczne			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	b) zastąpienie nieaktualnych danych odnoszących się do etapów wytwarzania i czynników powodujących skutki uboczne, zawartych w zatwierdzonej dokumentacji:			
<input type="checkbox"/>	<b>1. ze zmianą oceny ryzyka</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. bez zmiany oceny ryzyka</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Zmiana odpowiednich sekcji dokumentacji obejmująca dodanie nowych analiz w celu badania możliwości inaktywowania albo redukcji czynników powodujących skutki uboczne na różnych etapach wytwarzania <input type="checkbox"/> <b>2.</b> Uzasadnienie, że badania nie zmieniają oceny ryzyka <input type="checkbox"/> <b>3.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

**B.III. CEP, TSE, MONOGRAFIE**

<input type="checkbox"/>	<b>B.III.1. Złożenie nowego, uaktualnionego lub wykreślenie CEP dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej lub dla substancji pomocniczej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) certyfikat zgodności z odpowiednią monografią szczegółową Farmakopei Europejskiej:			
<input type="checkbox"/>	<b>1. nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. nowy certyfikat od nowego wytwórcy (zastąpienie lub dodanie)</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>4. wykreślenie certyfikatów (w przypadku kilku certyfikatów dla jednego materiału)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>IA</b>

<input type="checkbox"/>	<b>5. nowy certyfikat dla niejalowej substancji czynnej, która jest wykorzystywana w procesie wytwarzania jaloowego produktu leczniczego, w którym woda jest wykorzystywana na ostatnim etapie syntezy substancji czynnej, a materiał nie jest określany jako wolny od endotoksyn</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) CEP w zakresie TSE dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy</b>	<b>3, 5, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. nowy certyfikat dla materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy</b>	<b>3, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>3. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy</b>	<b>7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>4. wykreślenie certyfikatów (w przypadku kilku certyfikatów dla jednego materiału)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>5. nowy lub uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego lub nowego wytwórcy stosującego materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, w odniesieniu do których wymagana jest ocena ryzyka w zakresie potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami powodującymi skutki uboczne</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii oraz specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności pozostają bez zmian</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>2. Niezmienione (z wyjątkiem zawężenia) dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) wymagania specyfikacji dotyczące zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że są zgodne z ICH) oraz szczególne wymagania dotyczące produktu (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna), jeżeli dotyczy</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>3. Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego</b>			

<input type="checkbox"/>	4. Substancja czynna zostanie skontrolowana bezpośrednio przed użyciem, w przypadku gdy CEP nie obejmuje okresu ponownego badania lub jeżeli dane na poparcie okresu ponownego badania nie są już zawarte w dokumentacji
<input type="checkbox"/>	5. Substancja czynna, materiał wyjściowy, odczynnik, produkt pośredni ani substancja pomocnicza nie są jałowe
<input type="checkbox"/>	6. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji ani stosunek ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego wyciągu roślinnego (Drug Extract Ratio), zwany dalej „DER”, nie ulegają zmianie
<input type="checkbox"/>	7. Żelatyna otrzymywana z kości musi być wytwarzana zgodnie z odpowiednimi wymaganiami narodowymi, jeżeli jest stosowana w produktach leczniczych do stosowania pozajelitowego
<input type="checkbox"/>	8. Pozostaje przynajmniej jeden wytwórca danej substancji, który został uprzednio zatwierdzony
<input type="checkbox"/>	9. Jeżeli substancja czynna nie jest substancją jałową i jest wykorzystywana w procesie wytwarzania jałowego produktu leczniczego, to zgodnie z CEP woda nie może być wykorzystywana w ostatnich etapach syntezy, w przeciwnym przypadku substancja czynna musi być określona jako wolna od endotoksyn bakteryjnych
<b>Dokumentacja:</b>	
<input type="checkbox"/>	1. Kopia aktualnego (uaktualnionego) CEP
<input type="checkbox"/>	2. W przypadku dodania miejsca wytwarzania wnioski o zmianę powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców
<input type="checkbox"/>	3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)
<input type="checkbox"/>	4. W uzasadnionych przypadkach, dokument informujący o materiałach podlegających „Wytycznym w sprawie zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze stosowane u ludzi i produkty lecznicze weterynaryjne” (Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products), w tym materiały stosowane w procesie wytwarzania substancji czynnej lub pomocniczej. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie
<input type="checkbox"/>	5. Dotyczy substancji czynnej: deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy biorącego udział w procesie wytwarzania, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii produktu leczniczego. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi GMP dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych przypadkach – zgodnie z uwagą do zmiany numer B.II.b.1 dotyczącą deklaracji osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych
<input type="checkbox"/>	6. Wytwarzanie produktów pośrednich wymaga również deklaracji osoby wykwalifikowanej, natomiast w przypadku aktualizacji certyfikatów dla substancji czynnych i produktów pośrednich deklaracja osoby wykwalifikowanej jest wymagana jedynie wówczas, gdy w porównaniu z poprzednią zarejestrowaną wersją certyfikatu nastąpiła zmiana wykazu miejsc wytwarzania
<input type="checkbox"/>	7. Dane analityczne potwierdzające zgodność z odpowiednimi wymaganiami dla wody wykorzystywanej na ostatnich etapach syntezy substancji czynnej

<input type="checkbox"/>	<b>B.III.2. Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana specyfikacji byłej substancji niefarmakopealnej w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. substancja czynna</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. substancja pomocnicza lub substancja czynna będąca materiałem wyjściowym</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego</b>	<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) zmiana w specyfikacjach z wymagań farmakopei narodowej państwa członkowskiego na wymagania Farmakopei Europejskiej</b>	<b>1, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiany zostały wprowadzone wyłącznie w celu pełnego spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego. Wszystkie metody badań ujęte w specyfikacji odpowiadają wymaganiom Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego, z wyjątkiem dodatkowych badań uzupełniających</li> <li>2. Dodatkowe wymagania specyfikacji poza Farmakopeą Europejską lub farmakopeą narodową państwa członkowskiego dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna lub np. analiza biologiczna, skupiska)</li> <li>3. Brak istotnych zmian w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych, o ile limity w specyfikacji nie są zawężane</li> <li>4. Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopealnej nie jest wymagana</li> <li>5. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik ekstrahujący ani DER nie ulegają zmianie</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD)</li> <li>2. Tabela porównawcza obowiązujących i proponowanych specyfikacji</li> <li>3. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) dwóch serii produkcyjnych danej substancji dla wszystkich badań zawartych w nowej specyfikacji, a także, w uzasadnionych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania dla produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są dane porównawcze dotyczące rozpadu</li> <li>4. Dane potwierdzające zasadność wykorzystania wymagań monografii do kontroli substancji czynnej, np. porównanie profilu zanieczyszczeń</li> </ol>			
	<b>Uwaga:</b> Nie jest konieczne zgłoszenie w trybie dokonania zmiany uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji produktów leczniczych są stosowane odniesienia do aktualnego wydania			

<input type="checkbox"/>	<b>B.III.3. Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Polskiej dla produktu leczniczego posiadającego monografię szczegółową</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>				<b>II</b>

**B.IV. WYROBY MEDYCZNE DOŁĄCZONE DO PRODUKTU LECZNICZEGO**

<input type="checkbox"/>	<b>B.IV.1. Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) dodanie lub zmiana wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:</b>			
<input type="checkbox"/>	<b>1. wyrób oznakowany znakiem CE</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>2. urządzenie rozprzestrzeniające do inhalatorów z dozownikiem lub inne urządzenie, które może mieć istotny wpływ na podawanie substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym (np. aerozole)</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wykreślenie wyrobu</b>	<b>4</b>	<b>1, 5</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) dodanie lub zmiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania bezpośredniego produktu leczniczego</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proponowany dozownik musi dokładnie odmierzać wymaganą dawkę produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania, co powinno być poparte odpowiednimi wynikami badań</li> <li>2. Nowy wyrób jest kompatybilny z produktem leczniczym</li> <li>3. Zmiana nie prowadzi do istotnych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce, oznakowaniu opakowań</li> <li>4. Produkt leczniczy może być nadal dokładnie podawany</li> <li>5. Wyrób nie jest wykorzystywany jako rozpuszczalnik produktu leczniczego</li> <li>6. Jeżeli wyrób posiada funkcję pomiarową, powinna być ona uwzględniona w deklaracji zgodności CE</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD), w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału wyrobu (jeżeli dotyczy), a także dostawca (jeżeli dotyczy) oraz proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka, oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy</li> <li>2. Deklaracja zgodności, a jeżeli przewiduje się funkcję pomiarową, deklaracja zgodności powinna także zawierać czterocyfrowy numer jednostki notyfikowanej</li> <li>3. Dane wykazujące dokładność, precyzję i kompatybilność wyrobu</li> <li>4. Próbkę nowego wyrobu, jeżeli dotyczy (zgodnie z wymaganiami dotyczącymi próbek)</li> <li>5. Uzasadnienie wykreślenia wyrobu</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Uwaga:</b> Wszelkie zmiany numer B.IV.1.c prowadzące do powstania nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego			

***B.V. ZMIANY W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYNIKAJĄCE Z INNYCH PROCEDUR REGULACYJNYCH***

**B.V.a. Procedura wyjaśniająca**

<input type="checkbox"/>	<b>B.V.a.1. Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji Europejskiej zgodnie z procedurą wyjaśniającą:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) zmiana wdrażająca wyniki procedury wyjaśniającej</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią procedury wyjaśniającej, a uaktualnienie ma na celu harmonizację</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Wyniki nie wymagają dalszej oceny			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej			
<input type="checkbox"/>	<b>2.</b> Zmiany wprowadzone w trakcie procedury wyjaśniającej powinny być wyszczególnione we wniosku o dokonanie zmiany			

***C.I. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃTWA, SKUTECZNOŚCI I MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO***

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.1. Zmiany dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań, ulotki w celu wdrożenia wyników procedury wyjaśniającej:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) produkt leczniczy jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny nie składa żadnych dodatkowych danych</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>c) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe dane</b>		<b>1, 3</b>	<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <b>1.</b> Zmiana dotyczy wprowadzenia wymaganego przez właściwy organ, uzgodnionego brzmienia zmiany i nie wymaga przedstawienia dodatkowych danych lub dalszej oceny			

<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączone jest odpowiednio odniesienie do właściwej decyzji Komisji Europejskiej lub porozumienia Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznawania i Zdecentralizowanej (The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)), zwanej dalej „CMDh” (jeżeli dotyczy), wraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego, oznakowaniem opakowań i ulotką
<input type="checkbox"/>	2. Deklaracja, że odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowań opakowań, ulotki są zgodne z wymienionymi w odpowiednim załączniku do decyzji Komisji Europejskiej lub z porozumieniem CMDh
<input type="checkbox"/>	3. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.2. Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowania opakowań odtwórczego, hybrydowego, biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) wdrożenie zmian, dla których podmiot odpowiedzialny nie składa nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
<input type="checkbox"/>	b) wdrożenie zmian, które wymagają poparcia nowymi danymi (np. dotyczącymi biorównoważności)			II
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć rekomendację Europejskiej Agencji Leków lub odpowiedniego organu państwa członkowskiego, jeżeli dotyczy			
<input type="checkbox"/>	2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.3. Zmiany dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań lub ulotki w celu wdrożenia wyniku procedury dotyczącej PSUR, PASS, lub wyniku oceny danych przeprowadzonej przez właściwy organ zgodnie z art. 45 lub art. 46 rozporządzenia nr 1901/2006/WE:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie złożył nowych dodatkowych danych	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) wprowadzenie zmiany, która wymaga od podmiotu odpowiedzialnego poparcia nowymi danymi		2	II
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b>			
<input type="checkbox"/>	1. Zmiana dotyczy wprowadzenia wymaganego przez właściwy organ, uzgodnionego brzmienia zmiany i nie wymaga przedstawienia dodatkowych danych lub dalszej oceny			



<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b>
<input type="checkbox"/>	1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć rekomendację Europejskiej Agencji Leków lub odpowiedniego organu państwa członkowskiego wraz z odpowiednim sprawozdaniem z oceny, jeżeli dostępne
<input type="checkbox"/>	2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.4. Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami Charakterystyki Produktu Leczniczego wynikające w szczególności z nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych lub klinicznych, lub z zebranych z monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
				<b>II</b>
	<b>Uwaga:</b> Zmiana ta nie ma zastosowania, jeżeli przedłożono nowe dane na drodze zmiany numer C.I.13. W takim wypadku zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań lub ulotki mieści się w zakresie zmiany numer C.I.13			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.5. Zmiana dotycząca kategorii dostępności produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) dla odtwórczych, hybrydowych, biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności dla referencyjnego produktu leczniczego</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wszystkie pozostałe zmiany kategorii dostępności</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć dokument potwierdzający zatwierdzenie zmiany kategorii dostępności (np. odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej)			
<input type="checkbox"/>	2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.6. Zmiana dotycząca wskazań terapeutycznych produktu leczniczego:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania</b>			<b>II</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wykreślenie wskazania terapeutycznego</b>			<b>IB</b>
	<b>Uwaga:</b> Jeżeli zmiana jest dokonywana w związku z wdrażaniem wyników procedury wyjaśniającej lub dla produktu odtwórczego, hybrydowego lub biopodobnego, a taka sama zmiana została dokonana w odniesieniu do produktu referencyjnego, zastosowanie mają, odpowiednio, zmiana numer C.I.1 lub numer C.I.2			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.7. Wykreślenie:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) postaci farmaceutycznej</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) mocy</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Deklaracja, że pozostałe postacie farmaceutyczne, moce i rodzaje opakowania produktu leczniczego są dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego <b>2.</b> Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy <b>Uwaga:</b> Jeżeli na daną postać farmaceutyczną lub moc uzyskano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odrębne od pozwolenia dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy, wykreślenie tej pierwszej postaci lub mocy nie jest zmianą, lecz skróceniem okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.8. Wprowadzenie lub zmiany w istniejącym streszczeniu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) wprowadzenie streszczenia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zmiana QPPV, w tym danych kontaktowych, lub zmiana lokalizacji PSMF</b>		<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <b>1.</b> Streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub aktualizacja odpowiednich części dokumentacji (jeżeli dotyczy): <b>1)</b> oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego stwierdzające, że dysponuje on usługami QPPV, złożone zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 5 lit. a ustawy, oraz oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego stwierdzające, że dysponuje on niezbędnymi środkami służącymi wypełnieniu obowiązków wymienionych w rozdziale 2 <sup>1</sup> ustawy <b>2)</b> dane kontaktowe w państwie członkowskim, na terytorium którego QPPV stale zamieszkuje i wykonuje swoje obowiązki <b>3)</b> wskazanie miejsca, w którym jest dostępny do wglądu PSMF <b>2.</b> Numer PSMF, jeżeli jest dostępny <b>Uwaga:</b> Zmiana ta obejmuje wprowadzenie PSMF niezależnie od tego, czy dokumentacja produktu leczniczego zawiera szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Od momentu, gdy działa baza danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE, dane dotyczące QPPV, w tym dane kontaktowe (numery telefonu i faksu, adres pocztowy i elektroniczny) oraz dane dotyczące lokalizacji PSMF (ulica, miejscowość, kod pocztowy, państwo) mogą być aktualizowane tylko z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE (bez potrzeby wprowadzania zmiany) Jeżeli podmiot odpowiedzialny wykorzystuje możliwość aktualizowania powyższych informacji z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE, musi on wskazać w dokumentacji produktu leczniczego, że aktualne informacje w tym zakresie znajdują się w bazie danych			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.9. Zmiany dotyczące istniejącego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawartego w DDPS:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	a) zmiana QPPV, jej danych kontaktowych lub procedury jej zastępowania	1	1	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	b) zmiany bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa farmakoterapii, głównych warunków umowy w zakresie wypełniania zobowiązań wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub zmiana miejsca, w którym prowadzone są działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1, 2, 3	1	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/>	c) inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (np. zmiana głównego miejsca przechowywania lub archiwizacji, zmiany administracyjne)	1	1	IA
<input type="checkbox"/>	d) zmiany w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego podmiotu odpowiedzialnego	4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pozostaje bez zmian</li> <li>2. Baza danych systemu została zwalidowana (w odpowiednich przypadkach)</li> <li>3. Transfer danych z innych systemów baz danych został zwalidowany (w odpowiednich przypadkach)</li> <li>4. Te same zmiany w DDPS są wprowadzane dla wszystkich produktów leczniczych tego samego podmiotu odpowiedzialnego (taka sama ostateczna wersja DDPS)</li> </ol>			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Najnowsza wersja DDPS oraz (jeżeli dotyczy): <ol style="list-style-type: none"> <li>1) skrócony życiorys nowej QPPV</li> <li>2) dowód rejestracji QPPV</li> <li>3) potwierdzenie rejestracji QPPV w systemie EudraVigilance</li> <li>4) nowe oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego oraz QPPV dotyczące ich dostępności oraz ewentualnej zmiany środków powiadamiania o działaniach niepożądanych, podpisane przez nową QPPV oraz podmiot odpowiedzialny i odzwierciedlające wszystkie inne istotne zmiany, np. schematu organizacyjnego. Jeżeli informacje o QPPV lub jej dane kontaktowe nie zostały pierwotnie włączone do DDPS lub DDPS nie istnieje, złożenie uaktualnionej wersji DDPS nie jest wymagane; należy złożyć jedynie wniosek o zmianę</li> </ol> </li> <li>2. Odniesienie do wniosku albo procedury oraz produktu leczniczego, dla których zmiana została zaakceptowana</li> </ol>			
	<b>Uwaga:</b> Zmiana numer C.I.9 obejmuje zmiany do istniejącego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze włączone do PSMF			

	<p><b>Uwaga dotycząca zmiany numer C.I.9.a:</b> Od momentu gdy działa baza danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE, dane dotyczące QPPV, w tym dane kontaktowe (numery telefonu i faksu, adres pocztowy i elektroniczny), mogą być aktualizowane tylko z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE (bez potrzeby wprowadzania zmiany). Jeżeli podmiot odpowiedzialny wykorzystuje możliwość aktualizowania tych informacji z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 rozporządzenia nr 726/2004/WE, musi on wskazać w dokumentacji produktu leczniczego, że aktualne informacje dotyczące tych jednostek znajdują się w bazie danych</p> <p><b>Uwaga dotycząca zmiany numer C.I.9.d:</b> Ocena DDPS złożonego jako część nowego wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, rozszerzenie pozwolenia albo zmianę pozwolenia może prowadzić do zmian w tym DDPS na żądanie właściwego organu państwa członkowskiego. W takim przypadku takie same zmiany można wprowadzić w DDPS w pozostałych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego dla tego samego podmiotu odpowiedzialnego poprzez złożenie (zgrupowanych) zmian typu IA<sub>IN</sub></p>
--	---

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.10. Zmiana dotycząca częstotliwości lub daty składania PSUR</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<p><b>Warunki:</b></p> <p>1. Zmiana częstotliwości lub daty składania PSUR została uzgodniona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use), zwany dalej „CHMP”, lub CMDh, lub właściwy organ państwa członkowskiego</p>			
<input type="checkbox"/>	<p><b>Dokumentacja:</b></p> <p>1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączona jest zgoda właściwego organu państwa członkowskiego</p>			
<input type="checkbox"/>	<p>2. Zmieniona częstotliwość lub data składania PSUR</p>			
	<p><b>Uwaga:</b> Zmiana ma zastosowanie, gdy terminarz składania PSUR jest określony w dokumentacji produktu leczniczego w inny sposób niż poprzez odpowiednie wykazy unijnych dat referencyjnych i gdy wymagane jest składanie PSUR</p>			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.11. Wprowadzenie lub zmiany zobowiązań i warunków zawartych w dokumentacji, w tym zawartych w planie zarządzania ryzykiem:</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
<input type="checkbox"/>	<b>a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany przez właściwy organ</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<input type="checkbox"/>	<b>b) wprowadzenie zmian, które wymagają od podmiotu odpowiedzialnego poparcia nowymi dodatkowymi danymi, w przypadku kiedy wymagana jest istotna ocena przeprowadzona przez właściwy organ</b>			<b>II</b>

<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana dotyczy wprowadzenia wymaganego przez organ państwa członkowskiego uzgodnionego działania i nie wymaga przedstawienia dodatkowych danych lub dalszej oceny</li> </ol>
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do odpowiedniej decyzji właściwego organu państwa członkowskiego</li> <li>2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD)</li> </ol>
<input type="checkbox"/>	<b>Uwaga:</b> Zmiana dotyczy sytuacji, gdy jedyna wprowadzona zmiana dotyczy zobowiązań lub warunków zawartych w dokumentacji produktu leczniczego, w tym w planie zarządzania ryzykiem, i zobowiązań lub warunków zawartych w dokumentacji produktów leczniczych, dla których pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wydane w wyjątkowych okolicznościach lub są warunkowymi pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu
	<b>Uwaga do zmiany numer C.I.11.b:</b> Wprowadzenie planu zarządzania ryzykiem na wniosek właściwego organu państwa członkowskiego zawsze wymaga przeprowadzenia istotnej oceny

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.12. Wprowadzenie lub wykreślenie czarnego symbolu wybranego zgodnie z art. 23 rozporządzenia nr 726/2004/WE dla produktów leczniczych włączonych do wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
		<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<input type="checkbox"/>	<b>Warunki:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Produkt leczniczy został odpowiednio włączony do wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu lub z niego wykreślony, jeżeli dotyczy</li> </ol>			
<input type="checkbox"/>	<b>Dokumentacja:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu</li> <li>2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</li> </ol>			
	<b>Uwaga:</b> Zmiana dotyczy sytuacji, w której wprowadzenie lub wykreślenie czarnego symbolu, o którym mowa powyżej, oraz objaśnienia nie są dokonywane jako element innej procedury regulacyjnej (np. przedłużenia lub zmiany procedury wpływającej na druki informacyjne produktu leczniczego)			

<input type="checkbox"/>	<b>C.I.13. Inne zmiany niewymienione w pozostałych częściach niniejszego załącznika dotyczące przedstawienia nowych danych właściwemu organowi</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Typ zmiany</b>
				<b>II</b>
<p><b>Uwaga:</b> W przypadkach gdy ocena przedstawionej dokumentacji przez właściwy organ prowadzi do zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań lub ulotki, zmiana obejmuje modyfikacje Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań lub ulotki. Włączenie oświadczenia o zgodności, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia nr 1901/2006/WE, także jest objęte tą zmianą (pod warunkiem spełnienia wymogów rozporządzenia nr 1901/2006/WE)</p> <p><b>Uwaga do zmiany C.I.13:</b> Zmiana ta nie ma zastosowania do zmian, które mogą być zakwalifikowane jako zmiany typu IB w zakresie jakiegokolwiek innej zmiany wymienionej w części C niniejszego załącznika</p>				